

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62022751 A

(43) Date of publication of application: 30.01.87

(51) Int. Cl

C07C127/26
C07C127/01

(21) Application number: 60161201

(22) Date of filing: 23.07.85

(71) Applicant: DAINIPPON INK & CHEM INC

(72) Inventor: MIURA YASUNAO
KATAOKA YASUKATSU
ASADA TORU(54) **PRODUCTION OF O-ALKYLISOUREA ORGANIC
SULFONIC ACID SALT**

(57) Abstract:

PURPOSE: To produce the titled compound useful as a guanidination agent of amines for the production of guanidine compound useful as pharmaceuticals and agricultural chemicals, etc., in one step and high yield, by reacting cyanamide with an organic sulfonic acid and an alkanol.

CONSTITUTION: The objective p-alkylisourea organic sulfonic acid salt can be produced by reacting cyanamide with an organic sulfonic acid (e.g. methanesulfonic acid) and an alkanol (e.g. methanol) at a low temperature (preferably 210°C) for 5W10hr under stirring. The amount of the organic sulfonic acid is ³1 equivalent, preferably 1.01W1.2 equivalent and that of the alkanol is 1W15 equivalent, preferably 6W10 equivalent based on the cyanamide.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-22751

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)1月30日

C 07 C 127/26
127/01

6785-4H
6785-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 O-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩の製造方法

⑯ 特 願 昭60-161201

⑰ 出 願 昭60(1985)7月23日

⑱ 発 明 者 三 浦 康 尚 茨城県鹿島郡波崎町大字柳川3010

⑲ 発 明 者 片 岡 安 克 千葉県印旛郡酒々井町東酒々井3-3-379

⑳ 発 明 者 朝 田 亨 茨城県鹿島郡波崎町大字柳川2710

㉑ 出 願 人 大日本インキ化学工業株式会社 東京都板橋区坂下3丁目35番58号

㉒ 代 理 人 弁理士 高橋 勝利

明 細 書

1. 発明の名称

O-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩の製造方法

2. 特許請求の範囲

シアナミド、有機スルホン酸、アルコールとを反応させることを特徴とするO-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、生物活性を有することにより、医薬、農薬、その他に利用されるグアニジン系化合物を製造する場合のアミン類のグアニジノ化剤として有用なO-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩をシアナミド、有機スルホン酸及びアルコールより直接製造する方法に関するものである。

<従来技術>

従来、O-アルキルイソ尿素の酸付加塩としては、硫酸塩(西独特許出願2358904号)や、硫酸水素塩(特公昭52-24007号)及び塩酸塩

(Org. Synth. 3.467)等の鉍酸塩が知られており、これらはシアナミド、鉍酸及びアルコールから製造される。ところが、O-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩については、O-アルキルイソ尿素P-トルエンスルホン酸塩が知られているにすぎず、この化合物は尿素をP-トルエンスルホン酸のアルキルエステルでアルキル化して製造することが提唱されている。(J. Chem. Soc. 1955 3551)

<発明が解決しようとする問題点>

尿素をP-トルエンスルホン酸アルキルでアルキル化してO-アルキルイソ尿素P-トルエンスルホン酸塩を得る場合、収率は60%程度と十分なものではなく、しかも副生成物を分離するために、再結晶を繰り返す必要があるという点で問題がある。また、この方法を他の有機スルホン酸塩に適用しようとする場合、先ず有機スルホン酸を有機スルホン酸エステルに誘導する必要があるが、長鎖の有機スルホン酸のエステルでは高沸点となり、蒸留精製が不可能で、全ての有機スルホン酸

に適用できるものではない。

収率よくO-アルキルイソ尿素有機スルホン酸を得るには、シアナミド、鉍酸及びアルカノールから先ずO-アルキルイソ尿素鉍酸塩を製造し、次いでアルカリでO-アルキルイソ尿素遊離塩基とし、更に有機スルホン酸を加えて塩交換するという方法が確実である。O-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩では例を見ないが、例えばサリチル酸塩の場合(有合化24 119(1966))や酢酸塩の場合(特公昭57-35907号)に塩交換法が提唱されている。しかし、塩交換法では製造プロセスとしての繁雑さは否めないし、大量の無機塩が副生して産業廃棄物となるという問題がある。加えて安定性の悪いO-アルキルイソ尿素遊離塩基を経由するという点で、工業的規模での生産時に不安がある。

<問題を解決するための手段>

本発明者がかかる問題点を解消するために研究を重ねた結果、シアナミド、有機スルホン酸及びアルカノールより一工程で、しかもほぼ定量的な

(3)

シアナミド、アルカノールを一括して反応させたり、有機スルホン酸もしくは有機スルホン酸アルカノール溶液をシアナミドもしくはシアナミドアルカノール溶液中へ添加し反応させたり、シアナミドもしくはシアナミドアルカノール溶液を有機スルホン酸もしくは有機スルホン酸アルカノール溶液中へ添加反応させたりできるが、好ましくは収率の点より、シアナミドもしくはシアナミドアルカノール溶液を有機スルホン酸アルカノール溶液に添加し反応させることにより製造するのが良い。

本発明に係る方法において、シアナミドに対する有機スルホン酸の使用量は、一般に1当量以上であり、好ましくは1.01当量ないし1.2当量である。シアナミドに対するアルカノールの使用量は、一般に1当量ないし1.5当量であり、有機スルホン酸及びシアナミドに混在する水分によるシアナミドの加水分解反応という好ましくない副反応を抑制するには、アルカノールの使用量を増加する方が好ましいが、経済性を考慮した場合の最

(5)

収率でO-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩を得ることができることを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、シアナミド有機スルホン酸、アルカノールとを反応させることを特徴とするO-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩の製造方法を提供するものである。

<構成>

本発明における有機スルホン酸とは、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、オクタンスルホン酸、ドデカンスルホン酸、ヘキサデカンスルホン酸等のアルキルスルホン酸、及びベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、トルエンスルホン酸、エチルベンゼンスルホン酸、ドデシルベンゼンスルホン酸等のアリールスルホン酸またはアルキルアリールスルホン酸が挙げられる。また、本発明におけるアルカノールとはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコールが挙げられる。これらを反応させるには、例えば有機スルホン酸、

(4)

も好ましい範囲は、6当量ないし10当量である。

反応温度は、低温の方が好ましく、特に好ましくは10℃以下である。有機スルホン酸をアルカノールに溶解する場合、発熱が認められるので、10℃以下に冷却しつつアルカノールに有機スルホン酸を添加するのが良い。シアナミドは、そのまま、あるいはアルカノール溶液として有機スルホン酸アルカノール溶液に加えるが、副反応を抑制するために添加中の温度は10℃以下に保つのが良い。シアナミドを添加後20℃に昇温して5~10時間攪拌を続けると反応は完結する。反応液より過剰のアルカノールを留去して乾固すれば、O-アルキルイソ尿素有機スルホン酸塩が得られる。これにアセトンを加えてレバブルアシド、乾燥すれば純品に近いものとなるが、シアナミドに対する収率はほぼ定量的であり、副生成物は皆無に等しいので、反応液をそのまま、あるいは乾固物に注水溶解して水溶液としてアミン類のグアニジン化に供することができる。

BEST AVAILABLE COPY

(6)

< 発明の効果 >

以上述べたごとく、本発明はシアナミドより O -メチルイソ尿素有機スルホン酸塩が、繁雑な塩交換工程を経ずに一工程で、しかもほぼ定量的な高収率で製造できるという優れた方法を提供するものである。

< 実施例 >

次に本発明の実施例を示すが、本発明はこれによって限定されるものではない。

実施例 1.

100 ml フラスコにメタノール 21.3 g を仕込み、攪拌、冷却しながら $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で 98.8 g メタンスルホン酸 10.0 g (0.103 モル) を滴下した。次いで、98 g シアナミド 4.29 g (0.1 モル) をメタノール 4.3 g に溶解した液を $3 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で滴下した。 20°C に昇温して 5 時間攪拌を続けた後、電位差滴定で分析すると、 O -メチルイソ尿素メタンスルホン酸塩が 16.9 g 生成していることが認められ、シアナミドに対するモル収率は 99.3 % であった。更に過剰のメタノールを留去

(7)

素オクタンスルホン酸塩の生成が認められ、シアナミドに対するモル収率は 98.5 % であった。アセトンを用いて精製すると純度 99.2 % の O -メチルイソ尿素オクタンスルホン酸が白色結晶として 25.2 g 得られ、精製品のシアナミドに対するモル収率は 93.2 % であった。

実施例 4.

実施例 1 と同様の方法で 99.4 g ベンゼンスルホン酸 1 水和物 18.3 g (0.103 モル) を用いて反応を行うと、反応液分析値で 23.2 g の O -メチルイソ尿素ベンゼンスルホン酸塩の生成が認められ、シアナミドに対するモル収率は 100 % であった。

実施例 5.

実施例 1 と同様の方法で D -デシルベンゼンスルホン酸 (酸価 178.7 mg KOH/g) 31.4 g (0.103 当量) を用いて反応を行うと、反応液分析値で 40.1 g の O -メチルイソ尿素 D -デシルベンゼンスルホン酸塩の生成が認められ、シアナミドに対するモル収率は 100 % であった。

(9)

して乾固後、アセトン 50 ml を加えてレパルプし、減圧伊過、真空乾燥すると、純度 99.6 % の O -メチルイソ尿素メタンスルホン酸塩が白色結晶として 16.4 g 得られ、精製品のシアナミドに対するモル収率は 96.0 % であった。

実施例 2.

実施例 1 と同様の方法で 99.9 g P -トルエンスルホン酸 1 水和物 19.6 g (0.103 モル) を用いて反応を行うと、反応液分析値で 24.5 g の O -メチルイソ尿素 P -トルエンスルホン酸塩の生成が認められ、シアナミドに対するモル収率は 99.5 % であった。アセトンを用いて精製すると、純度 99.0 % の O -メチルイソ尿素 P -トルエンスルホン酸塩が白色結晶として 23.8 g 得られ、精製品のシアナミドに対するモル収率は 95.5 % であった。

実施例 3.

実施例 1 と同様の方法で 98 g オクタンスルホン酸 19.8 g (0.103 モル) を用いて反応を行うと、反応液分析値で 26.4 g の O -メチルイソ尿

(8)

実施例 6.

100 ml フラスコにエタノール 30.5 g を仕込み、攪拌、冷却しながら $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で D -デシルベンゼンスルホン酸 31.4 g (0.103 当量) を滴下した。次いで、98 g シアナミド 4.29 g (0.1 モル) をメタノール 4.3 g に溶解した液を $3 \sim 8^{\circ}\text{C}$ で滴下した。 20°C に昇温して 5 時間攪拌を続けた後、電位差滴定で分析すると、 O -エチルイソ尿素 D -デシルベンゼンスルホン酸塩が 41.0 g 生成していることが認められ、シアナミドに対するモル収率は 98.9 % であった。

実施例 7.

実施例 6 と同様の方法でイソプロパノール 481 g (D -デシルベンゼンスルホン酸溶解用 37.4 g、シアナミド溶解用 10.7 g) を用いて反応を行うと、反応液分析値で 41.8 g の O -イソプロピルイソ尿素 D -デシルベンゼンスルホン酸塩の生成が認められ、シアナミドに対するモル収率は 97.6 % であった。

比較例 1. (従来法)

100 ml フラスコに尿素 6.0 g (0.1 モル) と P-トルエンスルホン酸メチル 18.6 g (0.1 モル) を仕込み、蒸気浴上で 3 時間攪拌した。50℃ に冷却後アセトン 20 ml を加え 1 時間攪拌を続けて 0℃ で一晩放置し、濾過、乾燥すると O-メチルイソ尿素 P-トルエンスルホン酸塩が 16.3 g 得られた。電位差滴定にて純度を分析すると、90.7% であり尿素に対するモル収率は 60.0% であった。

比較例 2. (従来法)

200 ml フラスコにメタノール 21.3 g を仕込み、攪拌、冷却しながら -10℃ 以下で 98% 硫酸 10.3 g (0.103 モル) を滴下した。次いで、98% シアナミド 4.29 g (0.1 モル) をメタノール 4.3 g に溶解した液を -5 ~ 5℃ で滴下した。10℃ で 5 時間攪拌を続けた後、20% 水酸化ナトリウムメタノール溶液 41.2 g (0.206 モル) を 10℃ 以下で滴下して O-メチルイソ尿素を遊離させ、19.0 g (0.1 モル) の P-トルエンス

ルホン酸 i 水和物を添加した。副生した硫酸ナトリウムを分別し、濾液について電位差滴定で分析すると 23.5 g の O-メチルイソ尿素 P-トルエンスルホン酸塩の生成が認められ、シアナミドに対するモル収率は 95.5% であった。

代理人 弁理士 高橋 勝利

(11)

(12)

BEST AVAILABLE COPY